

Die Fibrinolyse nach intravenöser Fettinfusion

von

Siegfried Lang
aus Obersulzbach

1965

The 1st International Conference on the History of Mathematics

Washington, D.C., May 1989

Proceedings of the Conference

Edited by J. J. O'Connor and E. F. Robertson

London

Mathematical Society of the United Kingdom



Printed in Great Britain

by the University of London Press

Printed in Great Britain

by the University of London Press

and Cambridge University Press



Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Die Fibrinolyse nach intravenöser Fett-
infusion

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Siegfried Lang

aus Obersulzbach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt

Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	3
Ergebnisse	10
Diskussion	16
Zusammenfassung	24
Abbildungen	26
Tabellen	31
Literaturhinweise	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

In der Medizin finden sich Erkrankungen, bei denen eine perorale Nahrungszufuhr nicht ausreichend ist. Aus der Reihe internistischer Krankheitsbilder sei auf die Anorexia mentalis, die Tumorkachexie, die akute und chronische Niereninsuffizienz und auf die Malabsorption infolge von Sprue, Enteritis und Colitis ulcerosa hingewiesen; als Beispiele aus der Chirurgie seien Atresien und Stenosen des Verdauungstraktes und Verbrennungen erwähnt. Um in allen diesen Fällen die Inanition zu vermeiden, müssen auf parenteralem Weg Kalorien zugeführt werden. Die üblichen plasmaitotonischen Glucose- oder Aminosäurelösungen eignen sich hierzu nicht, da zur Deckung eines täglichen Kalorienbedarfes von 1500 Cal ihre Flüssigkeitsmenge 7 bis 8 Liter betragen würde. Ein derartig großes Flüssigkeitsvolumen stellt aber eine zu große Belastung für den Kreislauf dar. Auch die Anwendung höher konzentrierter Infusionslösungen verbietet sich wegen der Gefahr thromboembolischer Komplikationen, die sich nicht mit Sicherheit umgehen lassen. Der Infusion von Alkohol, dessen Brennwert etwas über 7 Cal/g beträgt, käme, vom rein energetischen Standpunkt aus betrachtet, zwar eine gewisse Bedeutung zu, aber die Gefahr einer drohenden Alkoholvergiftung machen die parenterale Verabreichung von Athanol riskant. Es lag daher nahe, nach anderen Möglichkeiten der Kalorienzufuhr zu suchen.

Für die Lösung des Problems boten sich schließlich Fettemulsionen an, die in einem kleinen Flüssigkeitsvolumen ausreichende Kalo-

rienmengen enthalten. Fett hat bekanntlich von allen Nährstoffen pro Gewichtseinheit den höchsten Kaloriengehalt, führt bei der Verbrennung nicht zu toxischen Endprodukten und ist, da es in wäßrigen Medien nicht gelöst werden kann, osmotisch unwirksam. Die Herstellung gut verträglicher Fetteulsionen stieß zunächst auf große Schwierigkeiten, traten doch zu oft nach parenteraler Fetterernährung unerwünschte Nebenwirkungen, wie z. B. Fieber, Kopfschmerz, Schwindel, urtikarielle Ausschläge, Blutdruckabfall und Tachykardie auf. Schließlich gelang es nach langjähriger Arbeit, Fetteulsionen mit einer relativ geringen Häufigkeit von Nebenwirkungen zu entwickeln.

Wenn auch die unmittelbar gefährlichen Reaktionen während oder nach einer intravenösen Fetteinfusion, wie sie oben erwähnt wurden, gut bekannt sind, so wurden doch vorerst die möglichen Wirkungen einer parenteral verabreichten Fetteinfusion auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse wenig untersucht. Das erregt Verwunderung um so mehr, da ja peroral zugeführte Fette diäten über eine alimentäre Lipämie eine Verlängerung der Gerinnungszeit und eine Hemmung der Fibrinolyse hervorrufen sollen. Da an anderer Stelle von W i t t e und Mitarbeitern über den Einfluß der parenteral verabreichten Fetteulsion Lipofundin auf die Blutgerinnung schon berichtet wurde, interessierte uns jetzt vor allem das Verhalten der Fibrinolyse nach einer solchen Fetteinfusion. Um eine eventuell sich ergebende Beziehung zwischen der fibrinolytischen Aktivität und der jeweiligen Lipoidkonzentration möglichst exakt zu erfassen, bestimmten wir gleichzeitig die Gesamterfett säuren im Blutserum.

Material und Methoden

A) Die Fettemulsion:

Für die intravenöse Fettinfusion wurden jedesmal 500 ml Lipofundin von der Fa. Braun, Melsungen verwendet. Diese Fettemulsion enthält als Hauptbestandteil etwa 10% Triglyzeride aus Baumwollsaatöl, als Emulgator ein durch Hydrierung stabilisiertes Lecithin und zur Erzeugung der Isotonie 5% Sorbit.

B) Die Bestimmung der Fibrinolyse:

Sie wurde nach der Fibrinplattenmethode von A s t r u p , T. und M ü l l e r t z , S. bestimmt.

Prinzip: Auf gegossene Fibrinplatten, die aus Rinderfibrinogen und Thrombin hergestellt wurden, läßt man Vollplasma oder das von Fibrinolyse-Inhibitoren weitgehend befreite Plasmaeuglobulin einwirken. Sowohl im Plasma, als auch im Plasmaeuglobulin wurde der Proaktivator des fibrinolytischen Systems mit Streptokinase aktiviert, so daß die Lyse des bovinen Fibrins ein Ausdruck für die Proaktivator- und Plasminogenaktivität im menschlichen Plasma ist.

Reagenzien und Herstellung der Lösungen:

Vorauszuschicken ist, daß unter sterilen Kautelen gearbeitet werden muß.

1) Die 1%-ige Rinderfibrinogenlösung:

Rinderfibrinogen erhält man als Trockensubstanz in Fläschchen mit je 600 mg von der Behringwerke AG. Diese 600 mg werden bei 37° C in 60 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst.

2) Der Veronalpuffer (pH = 7,35):

10,31 g Natriumdiaethylbarbituricum p. a. werden in 500 ml Aq. dest. gelöst und 41,9 ml n/10 HCl mit der zuvor bereiteten Natriumdiaethylbarbituricumlösung ad 100 ml aufgefüllt.

3) Die Thrombinlösung (100E/ml):

3000E Topostasin in Trockensubstanz von der Deutschen Hoffmann - La Roche AG werden mit 3 ml 50%-igem Glyzerin aufgelöst. 1 ml dieser Glyzerinlösung wird mit 9 ml Veronalpuffer verdünnt.

4) Die Streptokinaselösung (1000E/ml):

Varidase von der Cyanamid G.M.B.H. München - Pasing (Lederle) mit 20 000E Streptokinase in Trockensubstanz werden mit 20 ml Veronalpuffer aufgelöst.

5) 1%-ige Essigsäure

6) Steriles Aq. dest.

Ausführung:

a) Herstellung der Fibrinplatten:

9 ml Rinderfibrinogenlösung (s.o.u.1) werden in ein 25-ml-Erlenmeyerkölbchen pipettiert, mit 0,2 ml Thrombinlösung (s.o.u.3) versetzt, und der Inhalt des Kölbchens unter Schwenken schnell in eine Petrischale mit einem Durchmesser von 10 cm gegossen. Die nun entstehende Fibrinplatte muß homogen sein und darf keine

Luftblasen enthalten. Das Fibrin muß bei abgenommenem Deckel mindestens 4 Stunden lang an der Luft trocknen.

b) Herstellung des streptokinaseaktivierten Blutplasmas:

5 ml Citratblut (1:10) werden bei 3000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert und 0,5 ml des erhaltenen Plasmas mit 0,05 ml Streptokinaselösung (s.o.u.4) versetzt. Zu 9,9 ml Veronalpuffer (s.o.u.2) werden dann 0,1 ml dieses Plasmas mit Streptokinase gegeben.

0,03 ml des mit Veronalpuffer verdünnten und streptokinaseaktivierten Blutplasmas werden mit einer Blutzuckerpipette als Tropfen auf die Fibrinplatte gesetzt und bei 37° C 20 Stunden lang zugedeckt im Brutschrank belassen.

c) Herstellung des streptokinaseaktivierten Plasmaeuglobulins, das weitgehend von Fibrinolyse-Inhibitoren befreit ist:

0,5 ml Citratplasma (1:10) werden mit 7,5 ml sterilem Aq. dest. verdünnt und mit 0,16 ml 1%-iger Essigsäure zur Euglobulinfällung versetzt. Nach Zentrifugierung bei 3000 U/min wird die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit abgegossen, und das Sediment in 0,5 ml Veronalpuffer aufgelöst. Die Zugabe von Streptokinase, die Verdünnung mit Veronalpuffer, das Aufsetzen eines Tropfens auf die Fibrinplatte und die Bebrütung erfolgt wie beim Vollplasma.

Auswertung:

Die Fläche des Lysehofes wird dadurch bestimmt, daß man eine Glasplatte, auf die Millimeterpapier photographiert wurde, un-

ter die Petrischale schiebt und die Quadratmillimeter unter dem Lysehof auszählt.

C) Die Bestimmung der Gesamtesterfettsäuren nach C o n n e r t y, H.V., B r i g g s, A.R. und E a t o n, jr., E.H.:

Prinzip: Die im Serum vorhandenen organischen Ester (im wesentlichen Triglyzeride, Phosphatide und Cholesterinester) werden mit alkalischer Hydroxylaminlösung umgesetzt zu den entsprechenden Hydroxamsäuren. Hydroxamsäuren bilden mit Eisen-3-Ion einen rotvioletten Komplex, der kolorimetrisch ausgewertet wird.

Reagenzien

- a) Iso-Propanol, p.a. (esterfrei)
- b) Methanol, p.a.
- c) 70%-ige Perchlorsäure, p.a.
- d) Trilaurin
- e) Hydroxylaminhydrochlorid, p.a.
- f) Natronlauge, p.a.
- g) Eisenperchlorat pur. (Fluka, Buchs/Schweiz)

Herstellung der Lösungen:

1) Methanolisches NaOH: Zu 80 ml Methanol in einem 100-ml-Erlenmeyerkolben mit Glasstopfen werden 24 ml 50%-ige, wäßrige Natronlauge gegeben und sorgfältig gemischt.

2) 8%-ige Hydroxylaminlösung: 8 g Hydroxylaminhydrochlorid werden

in einen 100-ml-Meßkolben gegeben und sorgfältig mit Methanol aufgefüllt.

3) Alkalische Hydroxylaminlösung: Gleiche Teile von 1) und 2) mischen und das ausfallende Kochsalz abfiltrieren. Die Lösung ist in verschlossener Flasche eine Woche haltbar.

4) a) Die Eisenperchloratstammlösung: 5g Eisenperchlorat in 100 ml Methanol lösen.

b) Eisenperchloratgebrauchslösung: In einem 100-ml-Meßkolben werden gemischt: 60 ml Methanol, 10 ml Eisenperchloratstammlösung und 7 ml 70%-ige Perchlorsäure; mit Methanol wird hierauf bis zur Marke aufgefüllt. Diese Lösung muß stets frisch bereitet werden.

5) Der Trilaurinstandard:

a) Die Stammlösung: 255,6 mg Trilaurin werden in einen 100-ml-Meßkolben gegeben und bis zur Marke mit iso-Propanol aufgefüllt. Die vollständige Lösung muß abgewartet werden. (Da das Molekulargewicht von Trilaurin 638,98 beträgt, befinden sich in 1 ml 12 gamma Äquivalent).

b) Der Gebrauchsstandard: 10 ml Stammlösung und 4 ml Aq. dest. werden in einen 100-ml-Meßkolben übergeführt, der hierauf mit iso-Propanol bis zur Marke aufgefüllt wird. (5 ml dieser Gebrauchslösung enthalten 6 gamma Äquivalent.)

6) Die Leerwertlösung: 4 ml Aq. dest. werden in einen 100-ml-Meßkolben pipettiert und mit iso-Propanol aufgefüllt.

Ausführung:

A) Zu 10 ml iso-Propanol in einem 25-ml-Kölbchen wird tropfenweise unter Schütteln 1 ml Serum gegeben und die Mischung unter Umschwenken im siedenden Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird bis zur Marke mit iso-Propanol aufgefüllt und das gefällte Eiweiß abfiltriert.

B) 5 ml absolut klaren Filtrates werden in einem 10-ml-Kölbchen mit alkalischer Hydroxylaminlösung (s.o.u.3) versetzt und nach dem Verschließen gut gemischt. Darauf wird das Kölbchen in ein Wasserbad von 37° C 15 Minuten lang gestellt. In das Kölbchen werden hierauf 2 ml Eisenperchloratgebrauchslösung (s.o.u.4b) gegeben und mit der Leerwertlösung (s.o.u.6) bis zur Marke aufgefüllt.

C) Der Hauptwert (B) und der Gebrauchsstandard (5b) werden gegen die Leerwertlösung (s.o.u.6) im Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 530 m μ gemessen. (Die Extinktion des Leerwertes gegen Wasser darf 0,060 nicht überschreiten.)

Auswertung:

Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$K_M = 5 \times \frac{K_{\text{Stand.}} \times E_{\text{Meß.}}}{E_{\text{Stand.}}} \quad (\text{gamma val/ml})$$

(K_M = Konzentration des zu messenden Wertes, $K_{\text{Stand.}}$ = Konzentration des Gebrauchsstandards, d. h. 5 ml des Standards ent-

sprechen $6 \gamma_{\text{val}}$; $E_{\text{Stand.}}$ = Exstinktion des Standards;
 $E_{\text{Meß.}}$ = Exstinktion des gesuchten Wertes. Da 1 ml Serum mit
25 ml iso-Propanol verdünnt wurde (s.o.u.A) und nur 5 ml
des Filtrates (s.o.u.B.) zur Kolorimetrie verwendet wurde,
muß der Bruch mit dem Faktor 5 multipliziert werden.)

Ergebnisse

Bei 34 Personen, unter denen auch - wie die klinische Inspektion ergab - einige adipöse waren, wurden 500 ml Lipofundin intravenös infundiert. Die Tropfgeschwindigkeit der Fettemulsion lag bei 60 Tropfen pro Minute, so daß nach 2 1/2 Stunden die Infusion beendet war. Vor Infusionsbeginn wurden durch Venenpunktion 5 ml Zitratblut (1:10) für die Fibrinolyseuntersuchung und 10 ml Nativblut zur Gesamtesterfettsäurebestimmung von den noch nüchternen Patienten entnommen. Dieselben Blutentnahmen erfolgten nochmals unmittelbar nach Infusionsende und außerdem 2 und 4 Stunden nach vollständig eingelaufener Fettemulsion. Zwischen den einzelnen Blutentnahmen bekamen die Patienten entweder nichts oder höchstens eine leichte Reiskost zu essen.

Der statistische Vergleich der Lysewerte bei Infusionsende nach dem t - Test von S t u d e n t ergab keine signifikante Abweichung der Fibrinolyse gegenüber den Werten im Nüchternblut. Zu keiner Zeit, weder unmittelbar nach der Fettinfusion, noch zwei oder vier Stunden später, wich die fibrinolytische Aktivität - vorausgesetzt, daß man das gesamte Untersuchungsmaterial von 34 Personen heranzog - eindeutig statistisch gesichert ab. Weder Hemmung noch Aktivierung des fibrinolytischen Potentials wurde nach parenteraler Fettverabreichung festgestellt, ein Ergebnis, das nach Heranziehung aller Versuche zur statistischen Auswertung sowohl mit der Vollplasma- als auch mit der Plasmaeuglobulinmethode erhalten wurde. (Tab. 1 und 2). Wie aus Tab. 3 ersichtlich ist, ergab der statistische Vergleich

zwischen den einzelnen Zeitpunkten immer ein $P > 0,05$.

Schlüsselte man dagegen das Gesamtkollektiv von 34 Personen in die Fälle mit deutlich verminderter, gleichbleibender und ansteigender Lyse am Infusionsende gegenüber der fibrinolytischen Aktivität im Nüchternblut auf (Abb.1), so ergab sich ein interessanter Befund. Bei der Untersuchung der Lyse mit Vollplasma fand sich bei 13 Personen eine statistisch gesichert verminderte ($P < 0,001$), bei 14 eine gleichbleibende und bei 7 eine ansteigende Fibrinolyse. Die Zunahme der Lyse unmittelbar nach Infusionsende ließ sich mit $P < 0,01$ bei diesen 7 Fällen sichern. Zu der Gruppe mit gleichbleibender Lyse wurden die Fälle gezählt, deren Fibrinolyse nur innerhalb der Grenzen $\pm 50 \text{ mm}^2$ schwankte. Das bemerkenswerte Ergebnis dieser Aufteilung des Gesamtkollektivs ist nun aber, daß die Körpergewichte bei den 13 Personen mit eindeutig verminderter fibrinolytischer Aktivität bei Infusionsende signifikant höher waren als bei den Gruppen mit gleichbleibender und ansteigender Lyse. Der statistische Gewichtsvergleich zwischen den beiden Gruppen mit gehemmter und gleichbleibender Fibrinolyse ergab ein $P < 0,05$, der entsprechende Vergleich zwischen den Kategorien mit verminderter und ansteigender fibrinolytischer Aktivität sogar ein $P < 0,01$ (Abb.3). Betont muß hierbei werden, daß die hohen Gewichte bei der Gruppe mit gehemmter Lyse im wesentlichen auf einem erhöhten Fettansatz beruhten. Das durchschnittliche Körpergewicht war bei ihr 80 kg gegenüber 70 und 62 kg bei den Fällen mit gleichbleibender bzw. ansteigender fibrinolytischer Aktivität am Ende der Infusion.

Teilte man die Lysewerte, die mit dem weitgehend von Fibrinolyse-Inhibitoren befreiten Plasmaeuglobulin erhalten wurden, ebenso auf wie die mit Vollplasma erhaltenen (Abb.2), dann zeigte sich sogar in 18 Fällen eine Abnahme der Lyse unmittelbar nach der Infusion gegenüber der im Nüchternblut; bei 12 Personen blieb sie gleich und bei 4 stieg sie an. Die Hemmung ließ sich hier mit $P < 0,05$ nur eben statistisch sichern. Auf Grund der geringen Zahl der Fälle mit ansteigender Lyse erübrigte sich hier eine statistische Auswertung. Wie aus dem Vergleich von Abb.1 und 2 deutlich hervorgeht, streuten die Werte, die mit der Plasmaeuglobulinmethode erhalten wurden, stärker als bei der Untersuchung mit Vollplasma. Bei letzterer Methode liegen die Werte viel enger zusammen; diese geringe Streuung ist offensichtlich der Grund dafür, daß die Gruppe mit gehemmter fibrinolytischer Aktivität im Vollplasma sich besser statistisch sichern ließ ($P < 0,001$) als die entsprechenden Fälle, die mit der Plasmaeuglobulinmethode erhalten wurden. Auch hier wurden - wie bei der Untersuchung mit Vollplasma - die Körpergewichte zwischen den drei Gruppen statistisch verglichen. Es ergaben sich jedoch keine statistisch gesicherten Abweichungen.

Die Aufteilung der Lysewerte zwei und vier Stunden nach Beendigung der Fettinfusion schien uns wegen der starken Streuung der Werte zu diesen Zeitpunkten unzweckmäßig zu sein.

Der Versuch, die einzelnen Flächeninhalte der Lyse mit den zeitlich entsprechenden Gesamtterfettsäuren zu korrelieren

ren, gelang nicht. Aber die Differenzen aus den Lyseflächen um 8³⁰ Uhr und 11 Uhr konnten mit den Gesamtesterfettsäurewerten, die ebenfalls durch Abzug des Ausgangswertes vom Esterfettsäuregehalt um 11 Uhr erhalten wurden, in Beziehung gesetzt werden (Abb.4). Hierbei ist zu bemerken, daß die Fälle mit einer verminderten fibrinolytischen Aktivität nach Infusionsende rechts von der Ordinate stehen und ihre Differenzen aus den oben genannten Werten mit negativem Vorzeichen versehen wurden; der entsprechende Unterschiedswert bei ansteigender Lyse dagegen mit positivem. Die korrelationsstatistische Berechnung selbst wurde jedoch - wie aus Abb.4 hervorgeht - ohne Berücksichtigung des Vorzeichens durchgeführt. Hierbei wurde die Ordinate nach links verschoben, so daß ein neues Koordinatensystem entstand, dessen Maßstab zwanglos Millimeterpapier vorgab. Die lineare Korrelation ließ sich mit $P < 0,01$ statistisch sichern. Das Ergebnis wurde nur bei der Versuchsanordnung mit Vollplasma erhalten, dagegen nicht mit Plasmaeuglobulin. Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten wurden 31 Versuche aus dem Gesamtkollektiv von 34 herangezogen. Drei Werte, die nur von Patienten mit Anstieg der Lyse unmittelbar nach der Fettinfusion stammten, wurden weggelassen, da sie zu stark streuten. Bei den drei nicht verwendeten Versuchspersonen handelte es sich um je einen Fall von Ulcus duodeni, Magenneoplasma und Ischiassyndrom. Aus der Lage der Regressionsgeraden geht eindeutig hervor, daß mit größer werdenden Differenzen zwischen den Gesamtesterfettsäuren im Serum vor Anlegen und unmittelbar nach Beendigung der Fettinfusion die

Hemmung der Fibrinolyse zunimmt.

Eine weitere, wenn auch nur grobstatistische Korrelation ($P < 0,05$; fast $P < 0,01$), ließ sich zwischen der Lyse durch Vollplasma unmittelbar nach Beendigung der Fettinfusion, d.h. um 11 Uhr, und dem Alter der Versuchspersonen herstellen. Wie aus Abb.5 ersichtlich ist, nimmt die Lyse mit Zunahme an Jahren ab. Interessant ist, daß sich eine entsprechende Beziehung zwischen der fibrinolytischen Aktivität im Nüchternplasma und dem Alter nicht herstellen ließ, sondern nur zum Zeitpunkt der stärksten Lipämie. Bis auf ein 15-jähriges Mädchen mit einer Pseudohämophilie und einem Patienten mit einem Ulcus duodeni konnte das Gesamtkollektiv von 34 Versuchspersonen zur statistischen Auswertung herangezogen werden.

Ferner konnten wir die bekannte Tatsache des vermehrten Lipoidgehaltes im Nüchternserum von übergewichtigen Personen bestätigen. Aus Abb.6 und 7 geht eindeutig hervor, daß mit steigendem Körpergewicht der Esterfettsäuregehalt sowohl im Nüchternblut als auch unmittelbar nach Beendigung der Fettinfusion ansteigt. Dabei ist bemerkenswert, daß die Korrelation zwischen den Gesamtesterfettsäuren im Nüchternserum und dem Körpergewicht sich besser sichern ließ als dieselbe Beziehung unmittelbar nach Infusionsende. Letztere war mit $P < 0,01$ statistisch gesichert, erstere dagegen mit $P < 0,001$. Außerdem ist aus Abb.7 ersichtlich, daß die Regressionsgerade nicht so steil ansteigt wie in Abb.6. Die nicht so gute statistische Sicherung und die geringere Steilheit der Geraden gegenüber derjenigen in Abb.6 können

mit dem individuell verschieden schnellen Umsatz der Esterfettsäuren erklärt werden. Eine entsprechende Korrelation zwei und vier Stunden nach Infusionsende gelang nicht.

Diskussion

Die hemmende Wirkung per os zugeführter Fette auf die Fibrinolyse wird von manchen Autoren bejaht, von anderen abgelehnt. Ein verringertes fibrinolytisches Potential nach fettreichen Mahlzeiten fanden u. a. N i t z b e r g und B i l l i m o r i a. Den hemmenden Effekt auf die Fibrinolyse nach Fettdiäten verneinen dagegen K e y s, H o u g i e und K a n i a k. Inzwischen hat sich jedoch herausgestellt, daß es sehr darauf ankommt, welche Fettart per os zugeführt wird. So fand z. B. G r e i g, daß besonders nach Verdauung tierischer Fette die fibrinolytische Aktivität im Blutplasma nachläßt. Die Lipämie nach peroraler Gabe pflanzlicher Fette soll dagegen nach seinen Ergebnissen die Fibrinolyse entweder unbeeinflußt lassen oder sogar aktivieren. Auch G a j e w s k i fand, daß pflanzliche Fettdiäten die Fibrinolyse nicht hemmen; denn seine peroralen Verabreichungen von Sojabohnenöl bei Arteriosklerotikern verkürzten die Fibrinolysezeit. Nach Meinung H a l s e s sollen es besonders die Phosphatide im Sojabohnenöl sein, die das fibrinolytische Potential steigern. Daneben scheint auch der Sättigungsgrad der Fettsäuren eine Rolle zu spielen, da nach C a m e r a d a der Zusatz von ungesättigten Säuren zu Plasma die Fibrinolyse aktiviert.

Wie sich eine Fettemulsion verhält, die unter Umgehung des Verdauungskanals direkt intravenös infundiert wird, wurde von C l i f f t o n bei Kaninchen untersucht. Er stellte eine sta-

tistisch signifikante Hemmung der Fibrinolyse fest, die nach Infusion von Fettemulsionen mit geringer Jodzahl höher war als nach parenteraler Verabreichung von Fett mit mehr ungesättigten Fettsäuren. Das abnehmende fibrinolytische Potential wurde bei dieser Untersuchung mit Hilfe des Antiplasminanstiegs erfaßt. Die intravenöse Gabe von Baumwollsaatöl ergab dagegen nach unseren Ergebnissen - vorausgesetzt, daß alle Versuche für die statistische Auswertung herangezogen wurden - keine Hemmung der Fibrinolyse. Zur Erklärung dieser unterschiedlichen Resultate bei Mensch und Tier muß nach N i e w i a r o w s k i angeführt werden, daß das fibrinolytische System bei verschiedenen Vertebraten unterschiedlich ist. So kann z.B. die Fibrinolyse bei Kaninchen und Affen durch Streptokinase nicht aktiviert werden. Diese unterschiedlichen fibrinolytischen Reaktionen bei Mensch und Tier zeigen demnach, wie schwierig es ist, tierexperimentelle Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen. Daher kann es auch nicht überraschen, daß nicht alle, sondern nur 13 von insgesamt 34 Versuchspersonen, deren Lyse mit streptokinaseaktiviertem Vollplasma untersucht wurde, mit einer Hemmung der Fibrinolyse unmittelbar nach Infusionsende reagierten. Der statistische Vergleich der Körpergewichte der drei Gruppen ergab aber, daß die Personen mit abnehmender Lyse bei Infusionsende eindeutig schwergewichtiger waren als die mit gleichbleibender und ansteigender Fibrinolyse. Betont muß werden, daß bei der Kategorie mit verminderter fibrinolytischer Aktivität unmittelbar nach der Infusion die höheren Körpergewichte im wesentlichen auf verstärktem Fettansatz beruhten.

Wie aus Abb.3 hervorgeht, fanden sich in der Gruppe mit ansteigender Lyse nach Beendigung der Infusion besonders leichtgewichtige Patienten; denn das Durchschnittsgewicht dieser Personen war mit 62 kg relativ gering. Auch S h a w fand eine verminderte Fibrinolyse bei Personen mit stark entwickeltem Panniculus adiposus. Die Abnahme der Lyse bei der adipösen Personengruppe war aber bei uns eine Reaktion auf eine schnell verabreichte Fettinfusion; bei S h a w dagegen war die verringerte fibrinolytische Aktivität ohne vorherige Gabe einer Fettdiät oder einer Fettinfusion bei Patienten mit viel subcutanem Fettgewebe in der Bauchwand vorhanden.

Die Untersuchung der Fibrinolyse mit der weitgehend von Fibrinolyse-Inhibitoren befreiten Plasmaeuglobulinfraktion, die neben der Bestimmung der Lyse mit Vollplasma bei allen 34 Versuchspersonen zusätzlich bestimmt wurde, ergab sogar in 18 Fällen eine Hemmung der Fibrinolyse nach Infusionsende. Auch bei dieser Personengruppe war das durchschnittliche Körpergewicht mit 75 kg gegenüber den beiden anderen Gruppen am höchsten. Der statistische Gewichtsvergleich zwischen den drei aufgeschlüsselten Kategorien (Abb.2) ließ sich jedoch im Gegensatz zu der Fibrinolysebestimmung mit Vollplasma nicht sichern. Aus den unterschiedlichen Ergebnissen, wie sie sich bei der gleichzeitigen Anwendung der Vollplasma- und Plasmaeuglobulinmethode ergaben, geht deutlich hervor, wie sehr es bei der Untersuchung der Fibrinolyse auf die Versuchsanordnung ankommt.

Die Frage, welche von den beiden Methoden vorzuziehen sei, läßt sich beantworten. Die 13 Fälle mit verminderten fibrinolytischen Aktivitäten bei der Untersuchung mit Vollplasma streuten weitaus weniger als die 18 Personen mit gehemmter Lyse bei der Plasmaeuglobulinmethode. Die Abnahme des fibrinolytischen Potentials bei den 13 Versuchspersonen, deren Fibrinolyse mit Vollplasma bestimmt wurde, ließ sich gegenüber der fibrinolytischen Aktivität im Nüchternplasma mit $P < 0,001$ statistisch signifikant sichern; die entsprechende Hemmung bei den 18 Fällen, die mit der Plasmaeuglobulinmethode untersucht wurden, dagegen nur grobstatistisch mit $P < 0,05$. Die Analyse der unterschiedlichen Ergebnisse - wie sie durch beide Methoden erhalten wurden - weist demnach darauf hin, daß die Untersuchung der Fibrinolyse mit Vollplasma, das noch alle bei der Fibrinolyse beteiligten Plasmafaktoren enthält, die tatsächliche fibrinolytische Potenz des Plasmas besser widerspiegelt als die Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität nur mit der Plasmaeuglobulinfraktion. Auffallend war, daß bei der Untersuchung mit Vollplasma nur 13, bei der Plasmaeuglobulinmethode dagegen 18 Fälle mit einer Hemmung bei Infusionsende reagierten. Durch die weitgehende Beseitigung der Fibrinolyseinhibitoren bei letzterer Methode sind die Lysewerte zwar höher als bei der Bestimmung der Lyse mit Vollplasma; dennoch erhielten wir bei der Untersuchung mit der Plasmaeuglobulinfraktion öfter eine Hemmung. Ob daraus geschlossen werden kann, daß im Vollplasma bei Vorliegen einer exzessiven Lipämie ein stabilisierender Faktor wirksam wird, der in der Plasmaeuglobulinfraktion fehlt, sei dahingestellt.

Da im Serum bei übergewichtigen Personen der Fettspiegel schon normalerweise höher liegt als bei leichtgewichtigen, (Abb. 6 und 7), verwundert es nicht, wenn eine zusätzliche Erhöhung der Lipide durch eine intravenöse Fettinfusion gerade bei adipösen Patienten hemmend auf die Fibrinolyse wirkt. Die Zunahme des Lipoidgehaltes im Blut mit steigendem Körpergewicht ist bekannt und wurde von uns nur bestätigt. Als Maß für den Fettgehalt des Serums wurden die Gesamtterettsäuren bestimmt, die aber keine Aussage darüber erlauben, welche Fettart im einzelnen besonders für den Lipoidanstieg verantwortlich zu machen ist. Diesbezügliche genauere Angaben gibt L e d v i n a an, der einen signifikanten Anstieg der β -Lipoproteide bei fettleibigen Personen fand. Auch A l b r i n k fand, daß vor allem die Triglyzeride bei schweren Menschen zunehmen. Der Anstieg des Fettspiegels im Serum mit zunehmendem Körpergewicht zeigte sich bei uns nicht nur vor Anlegen der Fettinfusion, sondern auch noch unmittelbar nach ihrer Beendigung. Wie aus dem Vergleich der Abb. 6 und 7 hervorgeht, ist die Regressionsgerade nach Infusionsende in Abb. 7 nicht so steil wie in Abb. 6. Dieser Befund kann nur so erklärt werden, daß das infundierte Fett von den einzelnen Versuchspersonen verschieden schnell umgesetzt wird.

Bekanntlich ist bei adipösen Personen mit ihrem relativ hohen Lipoidgehalt im Serum die postoperative Fernthrombose häufiger als bei Patienten mit normalem Fettpolster. Besonders K a l l i o m a k wies an Hand von Autopsien und klinischen Fällen auf diese Tatsache hin. Allgemein werden als pathogenetische

Faktoren bei der Thromboseentstehung lokale Gefäßendothelschädigungen, eine verlangsamte Hamodynamik und eine Dyskrasie des Blutes angeschuldigt. Die postoperative fehlerhafte Blutzusammensetzung soll nun nach L e n g g e n h a g e r durch einen Thrombokinaseeinbruch aus dem Bereich frischer Wunden in die Blutbahn und durch eine Globulinvermehrung, deren Ausdruck eine erhöhte Sedimentierung korpuskulärer Blutbestandteile ist, zustande kommen. Daneben spielt sicherlich auch noch eine zu geringe Inaktivierungskraft des Plasmas gegenüber dem Thrombin eine Rolle. Da aber gerade bei der zu thrombo-embolischen Prozessen neigenden schwergewichtigen Personengruppe sich die fibrinolytische Aktivität leicht vermindern läßt, sollte man auch dem verringerten fibrinolytischen Potential als zusätzlichem Faktor bei der Entstehung von Thromben nach Operationen Beachtung schenken; zumal von C a m e r a d a u.a. bei akut auftretenden Gefäßokklusionen durch thrombotische Prozesse ein vermindertes fibrinolytisches Potential festgestellt wurde, das bei ihm statistische Signifikanz erreichte. Andererseits muß jedoch zugegeben werden, daß Fälle mit akuter Thrombose - wie W i t t e feststellte - auch einen deutlichen Anstieg der potentiellen fibrinolytischen Aktivität zeigen, der als Gegenmaßnahme des Organismus gedeutet werden kann. Ob adipöse Kranke mit akuten thrombo-embolischen Prozessen hinsichtlich der Fibrinolyse anders reagieren als Patienten mit normalem Fettpolster, wäre jedoch in Anbetracht der unterschiedlichen Ergebnisse zu diskutieren. Bei chronisch-rezidivierenden Thrombosen dagegen fanden beide Forscher eine verminderte

fibrinolytische Aktivität. Da sich das fibrinolytische Potential durch exzessive Lipämien bei übergewichtigen Personen verringern läßt, ist zur Prophylaxe einer postoperativen Fernthrombose u.a. auch auf eine fettarme Diät großer Wert zu legen.

Neben dem hohen Körpergewicht, das - was besonders betont werden muß - fast nur auf verstärktem Fettansatz beruhte, scheint nach unseren Ergebnissen die Klärinsuffizienz ebenfalls eine Verminderung des fibrinolytischen Potentials hervorzurufen. Die verringerte Elimination von Fetttröpfchen aus dem Plasma, die sich in erhöhten Differenzen zwischen dem Gesamtesterfett-säuregehalt vor Anlegen und unmittelbar nach Beendigung der Fettinfusion ausdrückt (Abb.4), kann aber auch eine Rolle bei der formalen Genese der Atherosklerose spielen, wie Untersuchungen von S c h ö n und M o s s o zeigten. Da nun aber ein insuffizientes Klärsystem bei Atherosklerosekranken gefunden wurde und dieses außerdem die fibrinolytische Aktivität verringert, scheint ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese der Atherosklerose und der Fibrinolyse zu bestehen; zumal auch R a y n a u d u.a. bei dieser degenerativen Gefäßerkrankung ein vermindertes fibrinolytisches Potential fanden. Die thrombogene Entstehungstheorie der Atherosklerose von D u g u i d wird somit durch diese Befunde gestützt. Nach ihm sollen verstärkte Fibrinniederschläge am Gefäßendothel, wie sie bei einer zu geringen Fibrinolyse oder einer erhöhten Gerinnungstendenz entstehen können, vom Endothel überwachsen werden. Das so in die Gefäßwand einbezogene Fibrin soll dann über örtliche

Ernährungsstörungen zur Intima- und Subintimaneekrose führen. Anschließend erfolgt eine Ablagerung von Lipoiden in die abgestorbenen Gewebsbezirke, so daß die typischen atheromatösen Plaques entstehen. Es muß jedoch zugegeben werden, daß viele Forscher die thrombogene Entstehungstheorie der Arteriosklerose ablehnen. Für sie sind die Insudation von Plasma in die Gefäßintima, die hyaline Umwandlung des eingelagerten Eiweißes, die nachfolgende Verfettung und Kalkeinlagerung die wesentlichen pathogenetischen Faktoren. Trotz dieser gegensätzlichen Auffassungen scheint es uns wichtig, die fibrinolytische Aktivität als Teilfaktor bei der formalen Genese der Atherosklerose zur Diskussion zu stellen.

Die bekannte Zunahme der Atherosklerose mit steigendem Lebensalter und die Abnahme der Proaktivator-Aktivität mit dem Alter nach exzessiver Lipämie deutet ebenfalls darauf hin, daß das verringerte fibrinolytische Potential bei der Entstehung atheromatöser Plaques eine Rolle spielt (Abb.5). Schon G a j e w s k i machte die Beobachtung, daß die Fibrinolyse nach einer Sahneverdauung bei älteren Arteriosklerotikern mehr gehemmt wird als bei jüngeren. Auch B u c k e l l glaubt eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität bei älteren Patienten gegenüber jüngeren feststellen zu können. Dieses Ergebnis erhielt er jedoch ohne Erzeugung einer künstlichen Lipämie. Bei uns dagegen wurde die Abnahme der fibrinolytischen Fermentaktivität mit zunehmendem Alter erst nach Belastung der Fibrinolyse im Blut mit einer intravenösen Fettinfusion gefunden; dieselbe Beziehung war aber im Nüchternblut nicht feststellbar.

Zusammenfassung

Die Untersuchung der Fibrinolyse nach einer intravenösen Fettinfusion mit der Fibrinplattenmethode ergab nach unseren Ergebnissen keine Hemmung der Fibrinolyse, wenn man alle 34 Versuchspersonen zur statistischen Auswertung heranzog. Nach der Untersuchung der Lyse mit Vollplasma reagierten aus diesem Gesamtkollektiv 13 Fälle bei Infusionsende mit einer abnehmenden, 14 mit einer gleichbleibenden und 7 mit einer ansteigenden Fibrinolyse. Die Körpergewichte waren bei der Gruppe mit verminderter fibrinolytischer Aktivität statistisch gesichert höher als bei den Fällen mit gleichbleibender und ansteigender Lyse. Hieraus ergibt sich, daß vor allem fettleibige Personen zu verringerten fibrinolytischen Fermentaktivitäten prädestiniert sind. Die Untersuchung der Fibrinolyse mit der weitgehend von Fibrinolyse-Inhibitoren befreiten Plasmaeuglobulinfraktion ergab in 18 Fällen eine Hemmung, bei 12 blieb die Lyse gleich und bei 4 stieg sie an.

Ferner ergab sich bei 31 Personen mit zunehmender Klärinsuffizienz für Fett eine abnehmende fibrinolytische Aktivität bei Infusionsende.

Ein weiteres korrelationsstatistisches Ergebnis war, daß unmittelbar nach der Fettinfusion bei 32 Personen mit steigendem Alter die fibrinolytische Aktivität abnahm. Nach diesem Resultat kann man auf eine Altersinvolution der Fibrinolyse nach akuten

Fettbelastungen schließen.

Mit zunehmendem Körpergewicht wurde außerdem nach Heranziehung aller 34 Fälle zur statistischen Auswertung vor Anlegen und unmittelbar nach der Fettinfusion ein erhöhter Gesamtsterfett-säuregehalt gefunden.

Abbildungen

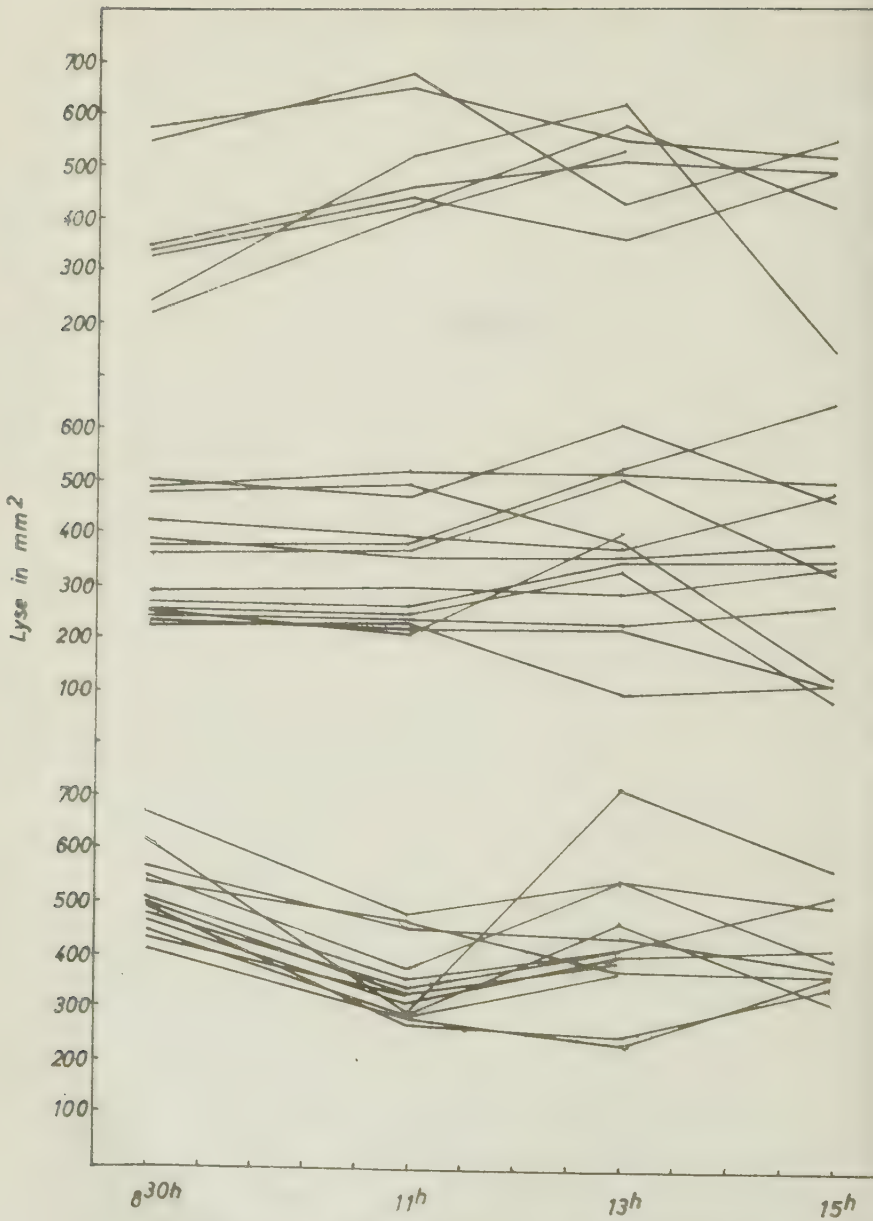


ABB.1: AUFTEILUNG DER LYSEWERTE
(VOLLPLASMA-METHODE)

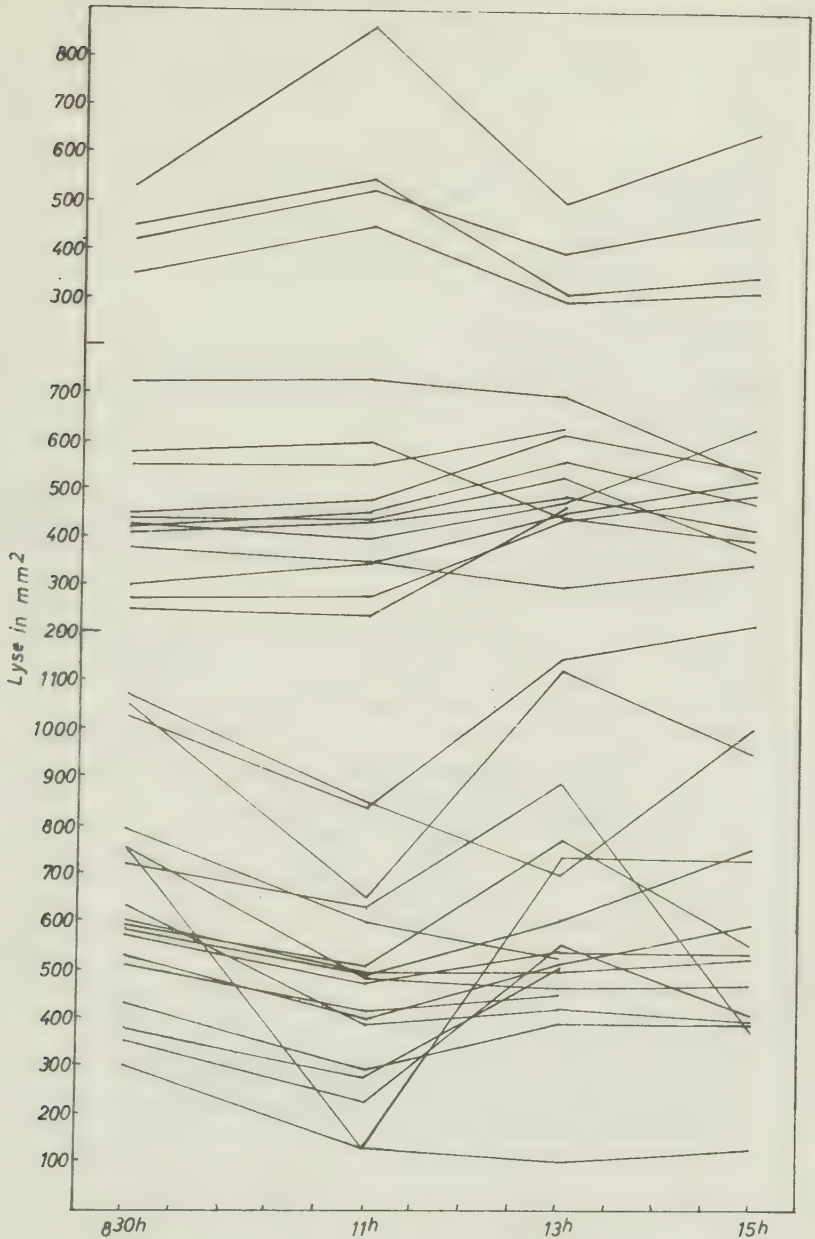


ABB. 2: AUFTEILUNG DER LYSEWERTE
(PLASMAEUGLOBULINMETHODE)

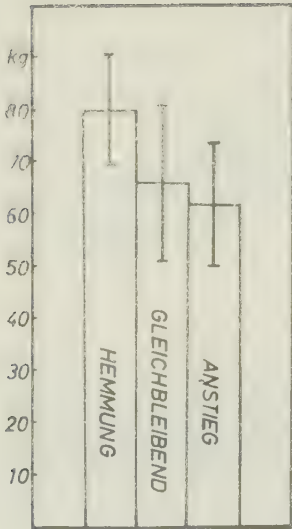


ABB.3: Durchschnittsgewichte der drei Gruppen mit ihrer mittleren quadratischen Abweichung.

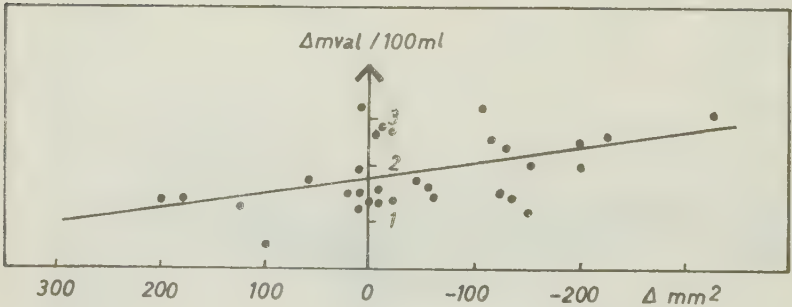


ABB.4: Abzisse: Differenzen aus den Lysewerten im Nüchternplasma und unmittelbar nach Infusionsende
Ordinate: Differenzen aus den zeitlich entsprechenden Gesamtterfetsäuren.

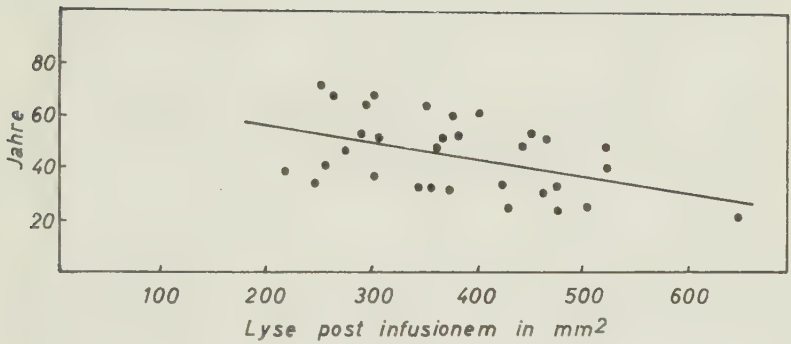


ABB.5: Aus der Lage der Regressionsgeraden geht hervor, daß die Lyse bei Infusionsende mit zunehmendem Alter abnimmt.

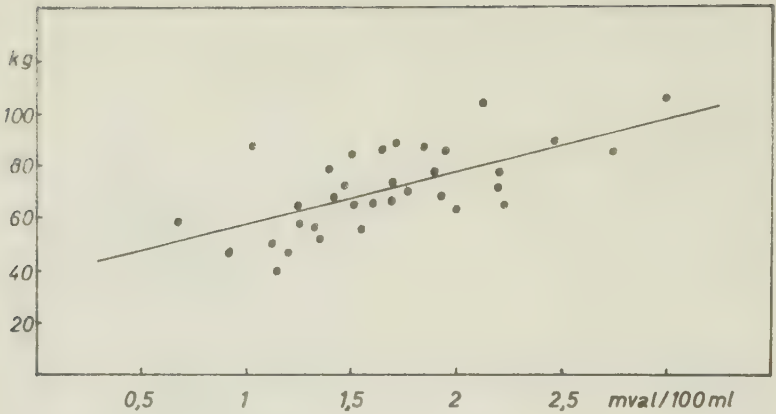


ABB.6: Lineare Korrelation zwischen Gesamt-
esterfettsäuregehalt im Nüchternblut
und Körpergewicht.

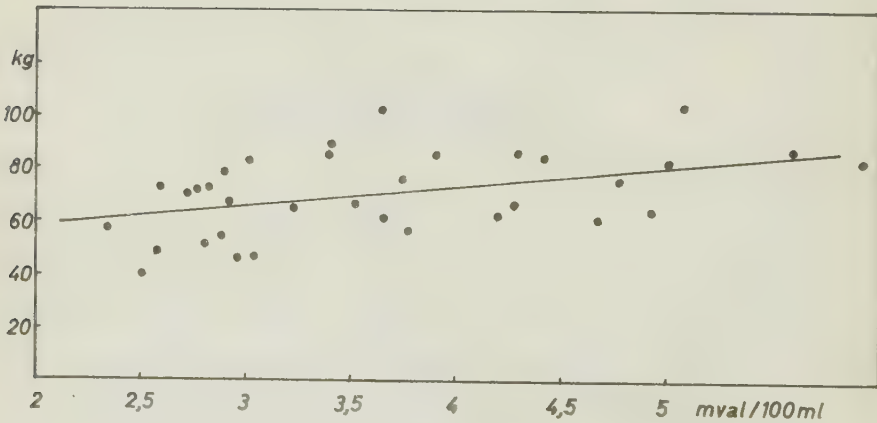


ABB.7: Lineare Korrelation zwischen Gesamt-
esterfettsäuregehalt im Blut unmittelbar nach
der Fettinfusion und dem Körpergewicht.

Tabellen

Lysewerte durch Vollplasma

(Tab.1)

Nr.	8 ^{30h}	11 ^h	13 ^h	15 ^h
1	675	475	550	500
2	550	350	425	525
3	500	275	250	350
4	500	375	550	400
5	420	351	374	-
6	625	300	725	575
7	469	363	419	-
8	534	476	383	367
9	451	303	477	324
10	568	458	439	376
11	438	289	397	-
12	480	352	-	-
13	429	295	243	372
14	550	675	425	550
15	325	425	575	425
16	350	460	510	490
17	575	650	550	525
18	338	440	358	487
19	220	417	529	-
20	240	518	620	149
21	425	400	375	480
22	222	216	223	116
23	504	475	609	471
24	250	250	100	120
25	485	520	525	500
26	375	380	525	650
27	487	500	393	128
28	374	381	534	328
29	257	254	454	344
30	270	262	326	90
31	294	303	299	332
32	240	245	225	270
33	386	366	362	388
34	256	209	400	-
	$\int x_0^2 = 6340908$	$\int x_1^2 = 5407980$	$\int x_2^2 = 6655991$	$\int x_3^2 = 4653064$
	$\int x_0 = 14062$	$\int x_1 = 13008$	$\int x_2 = 14149$	$\int x_3 = 10632$
	$\overline{x}_0 = 413$	$\overline{x}_1 = 382$	$\overline{x}_2 = 429$	$\overline{x}_3 = 380$
	$n_0 = 34$	$n_1 = 34$	$n_2 = 33$	$n_3 = 28$

Lysewerte durch Plasmaeuglobulin

(Tab. 2)

Nr.	8 ^{30h}	11 ^h	13 ^h	15 ^h
1	723	631	894	370
2	628	386	414	377
3	559	508	499	537
4	523	401	508	587
5	790	604	534	1939
6	429	288	394	380
7	1050	654	1125	950
8	571	466	537	534
9	1031	838	1151	1225
10	300	125	96	125
11	350	225	550	400
12	1075	850	700	995
13	600	500	775	550
14	750	125	725	730
15	575	500	600	750
16	753	490	463	467
17	512	415	447	-
18	381	279	533	-
19	428	396	480	627
20	300	350	454	525
21	275	280	450	500
22	575	600	450	400
23	375	350	300	350
24	450	475	560	480
25	725	730	700	525
26	250	240	480	450
27	425	446	623	-
28	436	435	529	378
29	556	556	623	537
30	415	448	489	419
31	450	550	310	350
32	531	875	500	650
33	350	450	300	320
34	420	530	400	480
	$\int x_0^2 = 11644357$	$\int x_1^2 = 8660025$	$\int x_2^2 = 11539903$	$\int x_3^2 = 13602401$
	$\int x_0 = 18551$	$\int x_1 = 15996$	$\int x_2 = 18593$	$\int x_3 = 17907$
	$x_0 = 546$	$x_1 = 470$	$x_2 = 547$	$x_3 = 578$
	$n_0 = 34$	$n_1 = 34$	$n_2 = 34$	$n_3 = 31$

Zusammenfassung der Ergebnisse

(Tabelle 3)

	8 30h	11h	13h	15h	Voll-plasma
8 30h		$t = 1,107$ $P > 0,05$	$t = 0,485$ $P > 0,05$	$t = 0,910$ $P > 0,05$	
11h	$t = 1,562$ $P > 0,05$		$t = 1,532$ $P > 0,05$	$t = 0,059$ $P > 0,05$	
13h	$t = 0,001$ $P > 0,05$	$t = 1,628$ $P > 0,05$		$t = 1,337$ $P > 0,05$	
15h	$t = 0,468$ $P > 0,05$	$t = 1,647$ $P > 0,05$	$t = 0,461$ $P > 0,05$		
Plasma-euglobulin					

Tabelle zu Abb.4

Nr.	Lyse			Gesamtesterfettsäuren		
	8 ^{30h}	11 ^h	Δ	8 ^{30h}	11 ^h	Δ
1	675	475	-200	1,66	3,90	2,24
2	550	350	-200	1,77	3,82	2,05
3	500	275	-225	1,94	4,42	2,48
4	500	375	-125	1,51	3,02	1,51
5	420	351	- 69	1,05	3,41	2,36
6	625	300	-325	1,25	4,20	2,95
7	469	363	-106	2,76	5,92	3,16
8	534	476	- 58	1,49	2,92	1,43
9	451	303	-148	3,01	5,08	2,07
10	568	458	-110	1,83	4,30	2,47
11	438	289	-149	1,71	2,83	1,12
12	480	352	-128	1,93	4,27	2,34
13	429	295	-134	2,23	3,65	1,42
14	425	400	- 25	1,12	2,58	1,46
15	222	216	- 6	1,34	2,80	1,46
16	504	475	- 29	0,68	2,34	1,66
17	250	250	+ 0	1,70	3,23	1,53
18	485	520	+ 35	1,73	3,40	1,67
19	375	380	+ 5	1,41	2,89	1,48
20	487	500	+ 13	2,12	3,65	1,53
21	374	381	+ 7	2,48	5,59	3,11
22	257	254	- 3	1,89	4,78	2,89
23	270	262	- 8	2,19	3,74	1,55
24	294	303	+ 9	1,32	2,60	1,28
25	240	245	+ 5	0,92	2,94	2,02
26	386	366	- 20	2,01	4,67	2,66
27	256	209	- 45	1,20	3,02	1,82
28	550	675	+125	1,47	2,77	1,30
29	325	425	+100	2,20	2,73	0,53
30	575	650	+175	1,55	2,87	1,32
31	220	417	+197	1,15	2,49	1,34

Tabelle zu Abb.5

Nr.	Lyse	Jahre
1	425	25
2	460	33
3	650	33
4	440	49
5	417	35
6	518	40
7	400	63
8	216	40
9	475	24
10	250	72
11	520	50
12	380	31
13	500	26
14	381	53
15	254	40
16	262	70
17	303	67
18	245	35
19	366	53
20	475	33
21	350	34
22	275	48
23	375	62
24	351	34
25	363	48
26	476	55
27	303	52
28	458	53
29	289	54
30	352	65
31	295	66
32	300	37

$$\sum x^2 = 4908674 \quad \sum y^2 = 74584$$

$$\sum x = 12124 \quad \sum y = 1480$$

$$\bar{x} = 379 \quad \bar{y} = 46$$

$$\sum xy = 543766$$

Tabelle zu Abb.6 und 7

Nr.	Gesamtesterfettsäuren		Gewicht
	8 ^{30h}	11 ^h	
1	1,47	2,77	73
2	2,20	2,73	72
3	1,26	3,78	58
4	1,55	2,87	56
5	1,59	4,93	66
6	1,15	2,49	41
7	1,43	3,33	68
8	1,12	2,58	50
9	1,34	2,80	52
10	0,68	2,34	59
11	1,70	3,23	67
12	1,73	3,40	90
13	1,41	2,89	80
14	2,12	3,65	104
15	2,48	5,59	88
16	1,89	4,78	78
17	2,19	3,74	78
18	1,32	2,60	74
19	0,92	2,94	48
20	2,01	4,67	63
21	1,20	3,02	48
22	1,66	3,90	87
23	1,77	3,82	73
24	1,94	4,42	86
25	1,51	3,02	85
26	1,05	3,41	88
27	2,76	5,92	86
28	1,49	2,92	68
29	3,01	5,08	106
30	1,83	4,30	88
31	1,71	2,83	74
32	1,93	4,27	68
33	2,23	3,65	63
34	1,25	4,20	64
$\sum x_1^2 = 1038176$ $\sum \bar{x}_1 = 5690$			$\sum x_2^2 = 4738343$ $\sum \bar{x}_2 = 12307$
			$\sum y^2 = 164557$ $\sum \bar{y} = 2449$

Literatur

Literaturhinweise

Albrink, M.J., Meigs, J.W., and Granoff, A.:

Weight gain and serum triglycerides in normal men.

New Engl. J. Med. 266: 484 (1962)

Astrup, T., Müllertz, S.:

The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity.

Arch. Biochem. Biophys. 40: 346 (1952)

Billimoria, J.D.:

Determination of fibrinolytic activity of whole blood with special reference to the effect of exercise and fat feeding.

Lancet 2: 471 (1959)

Buckell, M., Elliot, F.A.:

Diurnal fluctuations of plasma-fibrinolytic activity in normal males.

Lancet 1: 660 (1959)

Camerada, P., Congiu, M., Leo, P., Nissardi, G.P.:

Unsaturated fatty acids and fibrinolytic power.

Rass. Med. Sarda 62: 553 (1960)

Camerada, P., Congiu, M., Leo, P.:

Changes in the fibrinolytic power of blood in the atherosclerotic subjects.

Rass. Med. Sarda 61: 827 (1960)

Cliffton, E.E.:

Inhibition of fibrinolysis by hyperlipaemia.

Thromb. Diath. Haemorrh. 5: 463 (1963)

Connerty, H.V., Briggs, A.R., Eaton, E. jr.:

Simplified determination of the lipids components of
blood serum.

Clin. Chem. 7: 37 (1961)

Duguid, J.B.:

Thrombosis as a factor in pathogenesis of coronary
atherosclerosis.

J. Path. Bacteriol. 58: 207 (1948)

Gajewski, J.:

Effect of the ingestion of various fats on the fibrinolytic
activity in normal subjects and patients with coronary heart
disease.

J. Atheroscler. Res. 1: 222 (1961)

Greig, H.B.W., Runde, J.A.:

Studies on the inhibition of fibrinolysis.

Lancet 2: 461 (1957)

Halse, T.

Fibrinolyse.

Cantor G.m.b.H. Freiburg: 70 (1948)

Hougie, C. :

Lipæmia and fibrinolytic potentiality.

Lancet 1 : 186 (1960)

Kalliomak, H. Kasanen, A. Vasana, R. :

Thrombo-embolism and body weight. A study based on autopsies and clinical cases.

Ann. Med. Fenn. 49 : 9 (1960)

Kaniak, J., Siwińska, M., Krakowskarechnicowa, J., Iwankiewicz, S.:

Daily variations of fibrinolysis.

Postępy hig. med. dośw. 11: 355 (1957)

Keys, A. :

Thrombosis, blood coagulation and diet.

Illinois Med. J. 114: 220 (1957)

Ledvina, M., Lucaštic, R.:

The effect of body weight on the β -Lipoproteins content of serum.

Z. ges. Inn. Med. 16 : 1028 (1961)

Lenggenhagger, K.:

Über die Entstehung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose.

Georg Thieme, Stuttgart 1949

Mosso, H.E., Katz, S., Pergola, F. :

The clearing factor in normal subjects, in atherosclerotic patients, in the aged and diabetes.

Prensa Med. Argent. 48: 2035 (1961)

Niewiarowski, S. Latallo, Z.:

Comparative studies of the fibrinolytic system of sera of various vertebrates.

Thromb. Diath. Haemorrh. 3 : 404 (1959)

Nitzberg, S.:

Studies of blood coagulation and fibrinolysis in patients with idiopathic hyperlipaemia and primary hypercholesterinaemia before and after a fatty meal.

Circulation 19 : 676 (1959)

Raynaud, R., Brochier, M., Griguer, P. :

Fibrinolytic activity of the plasma in the atherosclerosis.

Bull. Soc. Med. Paris 77 : 576 (1961)

Shaw, D.A. and Mac Naughton :

Relationship between blood fibrinolytic activity and body fatness.

Lancet 1 : 352 (1963)

Schön, H.:

Die Klärinsuffizienz als pathogenetisches Prinzip der Atherosclerose.

Med. Klin. 55 : 2195 (1960)

Witte, S., Bressel, D., Schricker, K.T., Schön, H.:

Über den Einfluß eines intravenös injizierbaren Fett-
präparates auf die Blutgerinnung.

Klin. Wschr. 46: 459 (1962)

Witte, S.:

Die potentielle fibrinolytische Aktivität bei thrombo-
embolischen Erkrankungen.

Klin. Wschr. 34: 910 (1956)

)

Mir ist es eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. N. Henning
für die sehr guten Arbeitsbedin-
gungen zu danken.

Die großzügige Unterstützung und
die Überlassung des Themas erfül-
len mich mit Dankbarkeit gegen-
über Herrn Prof. Dr. med. S. Witte.

Lebenslauf

Siegfried Lang

8521 Uttenreuth, Esperstraße 18

geboren am:

26. November 1937

in:

Obersulzbach

Familienstand:

ledig

Konfession:

evangelisch

Schulen:

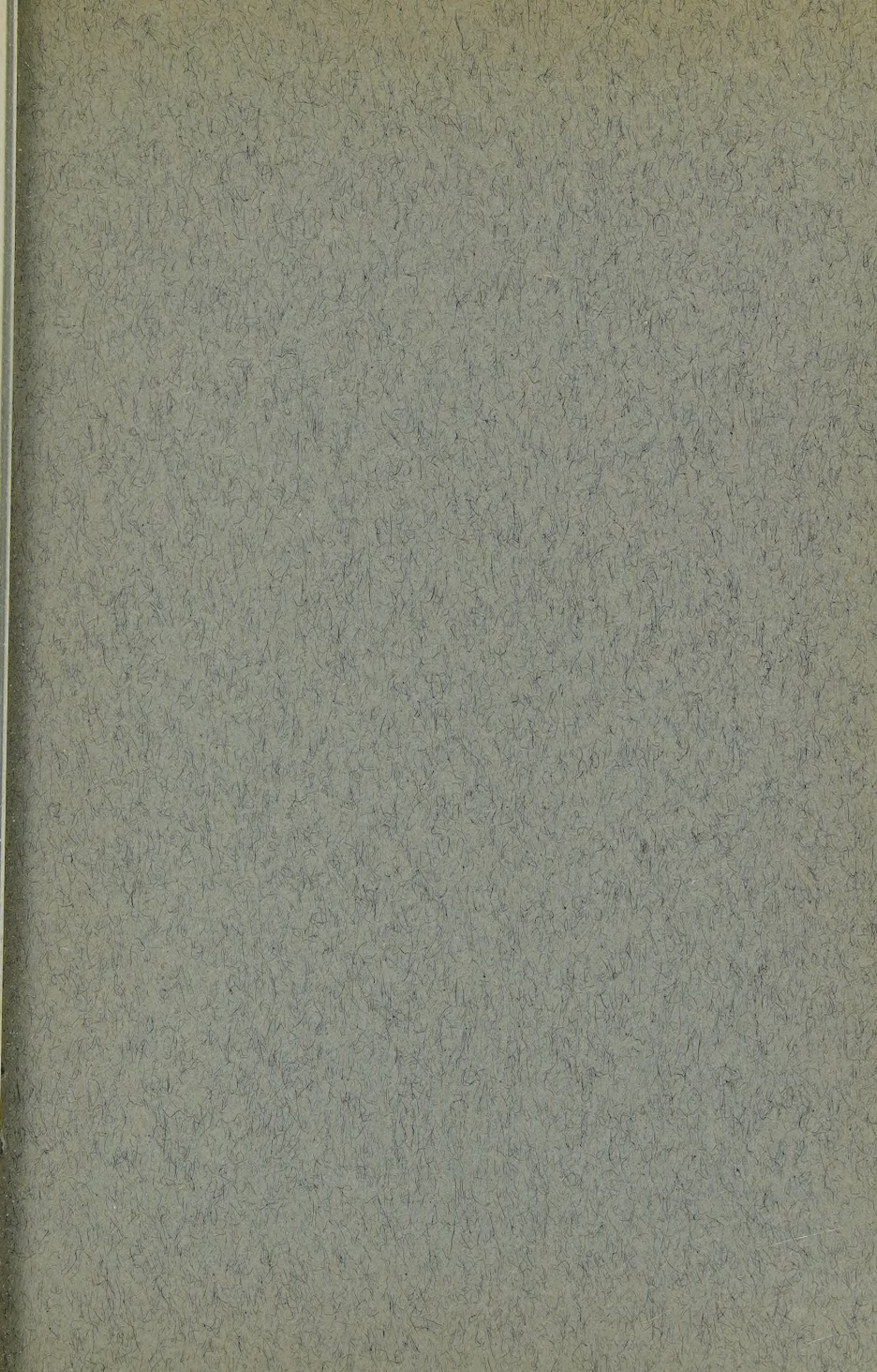
1943 bis 1950: Volksschule in Al-
tentrüdingen und Schillingsfürst.

1950 bis 1959: Oberrealschule in
Nördlingen, Dinkelsbühl und Wei-
ßenburg.

1959 bis 1965: Studium der Medi-
zin an der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-Nürnberg.

Offset - Fotodruck

- W. Hogl, Erlangen, Brücker Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -



Offset - Fotodruck

- W. Hög, Erlangen, Brücker Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -